

TRAMADOL + ACETAMINOFÉN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol 37.5 mg + Acetaminofén 325 mg Tabletas recubiertas

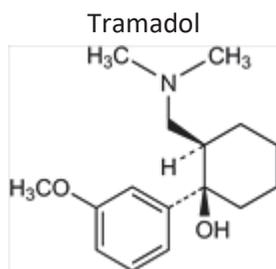
2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta contiene:

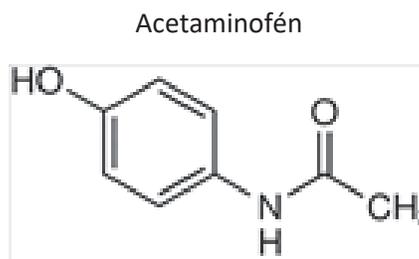
Tramadol clorhidrato 37.5 mg

Acetaminofén 325 mg

Excipientes c.s.



(±)-*trans*-2-Dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil) ciclohexanol clorhidrato



4'-Hidroxiacetanilida; N-(4-Hidroxifenil) acetamida.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tramadol 37.5 + Acetaminofén 325 mg se presenta en forma de tabletas recubiertas para administración por vía oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Analgésico.

Está indicado para el dolor moderado a severo, agudo y dolor moderado a severo crónico de origen oncológico.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis deberá ser ajustada individualmente de acuerdo a la intensidad del dolor y a la respuesta del paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia. Para el tratamiento del dolor, la dosis recomendada es de 1 cápsula cada 4- 6 horas según sea necesario para aliviar el dolor.



INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR (IP)

No debe usarse por más de 5 días, salvo en manejo oncológico.

Población pediátrica

El tratamiento se encuentra contraindicado en menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

En general no es necesario adaptar la dosis en pacientes de edad avanzada (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática sintomática. En pacientes de edad más avanzada (mayores de 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, si es necesario, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

Insuficiencia Renal: La experiencia con tramadol sugiere que la alteración de la función renal da como resultado una disminución de la tasa y el grado de excreción de tramadol y su metabolito activo, M1. Debido a la presencia de tramadol, no se recomienda el uso de tramadol/paracetamol en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min). En casos de insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 10 y 30 ml/min) debe aumentarse el intervalo de dosificación para que no exceda 2 capsulas cada 12 horas.

Insuficiencia hepática: Tramadol/paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática está contraindicado

Forma de administración

Vía oral.

Las tabletas recubiertas deben tragarse enteras, con una cantidad suficiente de líquido. No deben partirse ni masticarse.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida al clorhidrato de tramadol, otros analgésicos opioides o a cualquiera de los excipientes del medicamento.
- Intoxicación aguda por alcohol, medicamentos hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides u otros psicótropicos.
- Tramadol no debe ser administrado a pacientes que están tomando inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o que los han recibido en el transcurso de los últimos 14 días.
- Insuficiencia hepática grave
- Insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina <30 ml/min).

PI: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PI_L
Clean: VV-LBL-0191325
Annotated: VV-LBL-0189095

PIL ASOCIADO: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PIL_L
Clean: VV-LBL-0191326
Annotated: VV-LBL-0189096



INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR (IP)

- Niños menores de 18 años.
- Lactancia
- Epilepsia no controlada con tratamiento.
- En pacientes con depresión respiratoria significativa en ambientes no monitorizados o en ausencia de equipos de reanimación.
- En pacientes con asma bronquial aguda o severa o hipercapnia en ambientes no monitorizados o en ausencia de equipos de reanimación.

Evítese ejecutar actividades que requieren animo vigilante.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Solamente puede ser administrado con precaución especial en pacientes con dependencia a opioides, con traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada.

No se recomienda en insuficiencia respiratoria grave, se debe administrar con la mayor precaución en pacientes con riesgo de depresión respiratoria o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del Sistema Nervioso Central (SNC); si se supera de forma significativa la dosis recomendada, no se puede descartar la posibilidad de que ocurra depresión respiratoria en estas situaciones.

La utilización concomitante de los agonistas-antagonistas opioides (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada (ver sección 4.5 “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de tramadol clorhidrato (400 mg). El tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo, pacientes con antecedentes de convulsiones o en pacientes con un riesgo reconocido de convulsiones (como traumatismo craneoencefálico, trastornos metabólicos, abstinencia al alcohol y drogas, infecciones del SNC). En sobredosis de tramadol, administración de naloxona puede aumentar el riesgo de convulsiones. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Pueden originarse síntomas de síndrome de abstinencia similares a los que ocurren durante la retirada de opioides, incluso a dosis terapéuticas y con tratamiento a corto plazo (ver sección 4.8). Los síntomas del síndrome de abstinencia pueden evitarse por una disminución gradual de la

PI: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PI_L
Clean: VV-LBL-0191325
Annotated: VV-LBL-0189095

PIL ASOCIADO: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PIL_L
Clean: VV-LBL-0191326
Annotated: VV-LBL-0189096



INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR (IP)

dosificación en el momento de la discontinuación especialmente después de tratamientos largos. Raramente se han notificado casos de dependencia y abuso (ver sección 4.8), tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia, así como dependencia psíquica y física, incluso a dosis terapéuticas. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides porque, aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

Tramadol es metabolizado por la isoenzima CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides. Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal.

Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninérgico (ver sección 4.5.)

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman el medicamento, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. Esto es aún más probable con la administración conjunta de alcohol y otros psicótropos.

En embarazo se deben extremar las precauciones, especialmente en la parte final del embarazo por los riesgos de depresión respiratoria del recién nacido.

PI: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PI_L
Clean: VV-LBL-0191325
Annotated: VV-LBL-0189095

PIL ASOCIADO: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PIL_L
Clean: VV-LBL-0191326
Annotated: VV-LBL-0189096



INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR (IP)

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Está contraindicado el uso concomitante con:

- Inhibidores de la MAO no selectivos
Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, hiperhidrosis, temblores, estado de confusión, incluso coma.
- Inhibidores de la MAO A selectivos
Extrapolación de los Inhibidores MAO no selectivos. Riesgo de síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, hiperhidrosis, temblores, estado de confusión, incluso coma.
- Inhibidores de la MAO B selectivos
Síntomas de excitación central que evocan un síndrome serotoninérgico: diarrea, taquicardia, hiperhidrosis, temblores, estado de confusión, incluso coma.
En caso de tratamiento reciente con inhibidores de la MAO, debe retrasarse dos semanas el inicio del tratamiento con tramadol.

En pacientes tratados con inhibidores de la MAO en los 14 días previos al uso de petidina, se han observado interacciones que amenazan la vida a nivel del sistema nervioso central y las funciones respiratoria y cardiovascular. No se puede descartar la misma interacción durante el tratamiento con medicamentos que contienen tramadol.

No se recomienda el uso concomitante con:

- Benzodiazepinas
El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte, debido a los efectos depresores aditivos sobre el sistema nervioso central. Se recomienda limitar la dosis y duración del uso concomitante.
- Alcohol
El uso concomitante con alcohol aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo sobre el sistema nervioso central.
La disminución del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinaria.
Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.
- Carbamazepina y otros inductores enzimáticos
Existe riesgo de reducir la eficacia y disminuir la duración del efecto debido a la disminución de las concentraciones plasmáticas de tramadol.

PI: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PI_L
Clean: VV-LBL-0191325
Annotated: VV-LBL-0189095

PIL ASOCIADO: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PIL_L
Clean: VV-LBL-0191326
Annotated: VV-LBL-0189096



INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR (IP)

- Agonistas-antagonistas opioides (buprenorfina, nalbufina, pentazocina)
Disminución del efecto analgésico mediante un bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de que se produzca un síndrome de abstinencia.
- Tramadol se metaboliza a M1 por CYP2D6. La quinidina es un inhibidor selectivo de esa isoenzima; de modo que la administración concomitante de quinidina y tramadol da como resultado concentraciones aumentadas de tramadol y concentraciones reducidas de M1. Las consecuencias clínicas de estos hallazgos son desconocidas. Los estudios de interacción de fármacos in vitro en microsomas hepáticos humanos indican que el tramadol no tiene efecto sobre el metabolismo de la quinidina."

Precauciones que hay que tener en cuenta en caso de uso concomitante:

- Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).
- El uso concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales como, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), inhibidores de la MAO (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina puede causar toxicidad por serotonina. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser por ejemplo:
 - ✓ Clonus espontáneo
 - ✓ Clonus ocular inducible con agitación y diaforesis
 - ✓ Temblor e hiperreflexia
 - ✓ Hipertonía y temperatura corporal por encima de 38°C y clonus ocular inducible.

La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce una rápida mejoría. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

- Otros derivados opioides (incluyendo medicamentos antitusígenos y tratamientos sustitutivos), benzodiazepinas y barbitúricos, que aumentan el riesgo de depresión respiratoria y pueden resultar mortales en caso de sobredosis.
El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte, debido al efecto aditivo sobre el sistema nervioso central.
- Otros depresores del sistema nervioso central, como otros derivados opioides (incluyendo medicamentos antitusígenos y tratamientos sustitutivos), barbitúricos, otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos sedantes, antihistaminas sedantes, neurolépticos, antihipertensivos de acción central, talidomida y baclofeno, que pueden provocar un aumento de la depresión a

PI: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PI_L
Clean: VV-LBL-0191325
Annotated: VV-LBL-0189095

PIL ASOCIADO: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PIL_L
Clean: VV-LBL-0191326
Annotated: VV-LBL-0189096



INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR (IP)

nivel central. El efecto sobre la atención puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y la utilización de maquinaria.

- Se han notificado aumentos del INR con hemorragias mayores y equimosis en algunos pacientes con el uso concomitante de Tramadol + Acetaminofén y warfarina, por lo que cuando resulte conveniente desde el punto de vista médico, se deben realizar controles periódicos del tiempo de protrombina.

El acetaminofén puede incrementar el riesgo de sangrado en pacientes que toman warfarina y otros medicamentos anti-vitamina K. Los pacientes que toman acetaminofén y medicamentos anti-vitamina K deben ser monitoreados para verificar que hay coagulación apropiada y si hay complicaciones por sangrado.

- La administración pre- o post-quirúrgica del antiemético ondansetrón antagonista de 5-HT₃, aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor post-quirúrgico.
- El riesgo de toxicidad por acetaminofén puede incrementar en pacientes que reciben otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos o medicamentos que inducen las enzimas microsomales, tales como algunos antiepilépticos (como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, topiramato), rifampicina y alcohol. El metabolismo inducido lleva a la producción elevada del metabolito oxidativo hepatotóxico del acetaminofén. Ocurrirá hepatotoxicidad si este metabolito excede la capacidad normal de unión del glutatión.
- La coadministración de flucloxacilina con acetaminofén puede producir acidosis metabólica, particularmente en pacientes que presentan factores de riesgo de depleción de glutatión, como sepsis, malnutrición o alcoholismo crónico.
- Los resultados de estudios farmacocinéticos han mostrado que es improbable la ocurrencia de interacciones clínicamente relevantes con la administración previa o concomitante de cimetidina (inhibidor enzimático.)
- Otros principios activos que se conoce son inhibidores del CYP3A4, tales como ketoconazol o eritromicina, pueden inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente el metabolismo del metabolito O-desmetilado. La relevancia clínica de esta interacción no se ha estudiado.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Tramadol + Acetaminofén no debe ser utilizado durante el embarazo, debido a que es una combinación fija de principios activos incluyendo tramadol.

- Datos relativos a Acetaminofén:

PI: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PI_L
Clean: VV-LBL-0191325
Annotated: VV-LBL-0189095

PIL ASOCIADO: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PIL_L
Clean: VV-LBL-0191326
Annotated: VV-LBL-0189096



INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR (IP)

Los datos disponibles en mujeres embarazadas no han demostrado que acetaminofén tenga efectos perjudiciales a dosis recomendadas.

■ Datos relativos a tramadol:

Estudios en animales con tramadol han revelado efectos sobre el desarrollo de órganos, osificación, mortalidad neonatal y efectos teratogénicos a dosis muy altas.

Tramadol atraviesa la barrera placentaria.

Tramadol no debe ser utilizado durante el embarazo ya que no se dispone de una evidencia adecuada para evaluar la seguridad de tramadol en mujeres embarazadas. El tramadol administrado antes o durante el parto no afecta a la contracción uterina. En recién nacidos puede inducir cambios en la frecuencia respiratoria que normalmente no son clínicamente relevantes. El tratamiento a largo plazo durante el embarazo puede dar lugar a la aparición de síndrome de abstinencia en recién nacidos tras el parto, como consecuencia de la habituación.

Lactancia

Tramadol + Acetaminofén no debe ser utilizado durante la lactancia, debido a que es una combinación fija de principios activos incluyendo tramadol.

■ Datos relativos a acetaminofén:

El acetaminofén se excreta en la leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa. En los datos disponibles publicados, la lactancia no está contraindicada en mujeres que toman medicamentos que contienen acetaminofén como único principio activo.

■ Datos relativos a tramadol:

Se ha encontrado tramadol y sus metabolitos en pequeñas cantidades en la leche materna. Un lactante puede ingerir aproximadamente 0,1% de la dosis dada a la madre. Durante el periodo inmediatamente posterior al parto, para una dosis oral materna de hasta 400 mg, esto corresponde a una cantidad promedio de tramadol ingerido por el lactante del 3% de la dosis materna ajustada al peso. Por tanto, Tramadol no debe ser ingerido durante la lactancia.

Usualmente no es necesario discontinuar la lactancia tras la administración de una única dosis de tramadol.

Fertilidad

Los estudios en animales no han demostrado ningún efecto de tramadol sobre la fertilidad. No se han realizado estudios sobre la fertilidad con la combinación de tramadol y acetaminofén. El uso crónico de opioides puede producir infertilidad.

PI: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PI_L
Clean: VV-LBL-0191325
Annotated: VV-LBL-0189095

PIL ASOCIADO: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PIL_L
Clean: VV-LBL-0191326
Annotated: VV-LBL-0189096



INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR (IP)

4.7. Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con la combinación de tramadol + acetaminofén son náuseas, mareo y somnolencia.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos cardiacos	Poco frecuente	Alteraciones de la regulación
	frecuente	cardiovascular (Palpitaciones, taquicardia), arritmia.
Trastornos oculares	Rara	Visión borrosa, miosis, midriasis.
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Tinnitus.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas.
	Frecuente	Vómitos, estreñimiento, sequedad de boca, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia
	Poco frecuente	Disfagia, melena
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente	Escalofríos, dolor torácico
	Muy rara	Abuso
Exploraciones complementarias	Poco frecuente	Aumento de transaminasas
Trastornos del metabolismo y la nutrición	No conocida	Hipoglucemia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Mareo, somnolencia
	Frecuente	Cefalea, temblores
	Poco frecuente	Contracciones musculares involuntarias, parestesia, amnesia

PI: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PI_L
 Clean: VV-LBL-0191325
 Annotated: VV-LBL-0189095

PIL ASOCIADO: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PIL_L
 Clean: VV-LBL-0191326
 Annotated: VV-LBL-0189096



INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR (IP)

	Rara	Ataxia, convulsiones, síncope, trastornos del habla.
	No conocida	Falta de coordinación, síncope.
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Estado de confusión, alteraciones del estado de ánimo, ansiedad, nerviosismo, euforia, trastornos del sueño.
	Poco frecuente	Depresión, alucinaciones, pesadillas
	Rara	Delirio, dependencia farmacológica.
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Albuminuria, trastornos de la micción (disuria y retención urinaria).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Disnea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Hiperhidrosis, prurito.
	Poco frecuente	Reacciones dérmicas (ej., rash, urticaria).
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Hipertensión, sofocos.

No puede excluirse la aparición de los siguientes efectos adversos conocidos relacionados con la administración de tramadol o acetaminofén:

Tramadol:

- Hipotensión postural, bradicardia, depresión respiratoria, colapso cardiovascular (tramadol), síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética/Hiponatremia, insuficiencia suprarrenal, distonía, hipertonía, deficiencia de andrógenos (trastornos de la erección/eyaculación), fatiga.
- La experiencia post-comercialización de tramadol ha mostrado alteraciones ocasionales del efecto de warfarina, incluyendo la elevación de los tiempos de protrombina.
- Casos raros ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$): reacciones alérgicas con síntomas respiratorios (por ejemplo disnea, broncoespasmos, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia. Alteraciones del apetito, debilidad motora y depresión respiratoria. Pueden presentarse reacciones adversas psíquicas tras la administración de tramadol, cuya intensidad y naturaleza varían independientemente (dependiendo de la personalidad y de la duración del tratamiento). Éstas incluyen alteraciones del estado de ánimo (generalmente euforia, ocasionalmente disforia),

PI: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PI_L Clean: VV-LBL-0191325 Annotated: VV-LBL-0189095	PIL ASOCIADO: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PIL_L Clean: VV-LBL-0191326 Annotated: VV-LBL-0189096
---	--



INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR (IP)

cambios en la actividad (generalmente disminuida, ocasionalmente aumentada) y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (p.ej. alteraciones en la percepción de la toma de decisiones).

- Se han notificado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha podido establecer una relación causal.
- Pueden originarse síntomas del síndrome de abstinencia al medicamento, similares a los que aparecen tras la retirada de opioides: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que han aparecido en muy raras ocasiones al interrumpir el tratamiento con tramadol clorhidrato son: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesia, tinnitus y síntomas inusuales del SNC.
- Se han reportado lesiones hepáticas (hepatocelular, mixta o colestásica).

Acetaminofén:

- Los efectos adversos del acetaminofén son raros, pero pueden producirse fenómenos de hipersensibilidad incluyendo rash cutáneo. Se han notificado casos de discrasias sanguíneas incluyendo trombocitopenia y agranulocitosis, pero éstos no tuvieron necesariamente relación causal con el acetaminofén.
- Se han notificado varios casos que sugieren que el acetaminofén puede producir hipoprotrombinemia cuando se administra con compuestos del tipo warfarina. En otros estudios, no cambió el tiempo de protrombina.
- En casos muy raros, se han notificado reacciones cutáneas graves.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Muy rara: trombocitopenia, neutropenia, leucopenia.
No conocida: Agranulocitosis, anemia hemolítica en pacientes con deficiencia subyacente de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.
- Trastornos del sistema inmunológico:
No conocida: shock anafiláctico, angioedema.
- Trastornos cardíacos:
No conocida: Síndrome de Kounis.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
No conocida: broncoespasmo.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Muy rara: eritema, urticaria, rash.
No conocida: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática aguda generalizada, erupción fija por medicamentos.
- Trastornos hepatobiliares

PI: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PI_L
Clean: VV-LBL-0191325
Annotated: VV-LBL-0189095

PIL ASOCIADO: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PIL_L
Clean: VV-LBL-0191326
Annotated: VV-LBL-0189096



INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR (IP)

No conocida: hepatitis citolítica, la cual puede producir falla hepática aguda.

4.8. Sobredosis

Tramadol + Acetaminofén es una combinación fija de principios activos. En caso de sobredosis, se pueden observar los signos y síntomas de toxicidad de tramadol, de acetaminofén o de ambos.

Síntomas de sobredosis debidos a tramadol

La sobredosis con tramadol puede ser fatal. En principio, en la intoxicación con tramadol, los síntomas son similares a los esperados en los analgésicos de acción central (opioides). Estos incluyen en particular miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteración de la consciencia incluyendo coma, convulsiones y depresión e incluso parada respiratoria.

En caso de una sobredosis de tramadol, aplican las medidas generales de emergencia. El antídoto para la depresión respiratoria es naloxona.

En caso de intoxicación oral, solo se recomienda la descontaminación gastrointestinal con carbón activado o por lavado gástrico en las dos horas siguientes a la ingesta de tramadol. La descontaminación gástrica posterior a esta hora puede ser útil en caso de intoxicación con cantidades excepcionalmente grandes o con formulaciones de liberación prolongada.

El tramadol se elimina de forma mínima de la sangre mediante hemodiálisis o hemofiltración.

Síntomas de sobredosis debidos a acetaminofén

Los síntomas de una sobredosis por acetaminofén incluyen náuseas, vómito, anorexia, palidez, dolor abdominal, que generalmente aparecen en las 24 horas siguientes a la sobredosis con acetaminofén.

La sobredosis con acetaminofén puede causar citolisis hepática la cual puede causar insuficiencia hepatocelular, sangrado gastrointestinal, acidosis metabólica, encefalopatía, coma y muerte.

12 a 48 después de la sobredosis aguda con acetaminofén pueden aparecer niveles aumentados de transaminasas hepáticas, lactato deshidrogenasa y bilirrubina con una reducción del tiempo de protrombina.

También puede producirse pancreatitis, falla renal aguda y panticopenia. El fallo renal agudo puede desarrollarse con necrosis tubular aguda en ausencia de daño hepático grave. Se han observado arritmias cardiacas.

Los efectos hepatotóxicos del acetaminofén pueden presentarse cuando se toma una sobredosis

PI: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PI_L
Clean: VV-LBL-0191325
Annotated: VV-LBL-0189095

PIL ASOCIADO: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PIL_L
Clean: VV-LBL-0191326
Annotated: VV-LBL-0189096



INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR (IP)

intencional, una sobredosis accidental o, incluso, cuando se toma en dosis normales. Los factores de riesgo de la hepatotoxicidad incluyen ayuno, consumo excesivo de alcohol regularmente, el uso concomitante de fármacos que inducen el CYP450 2E1, la administración concomitante de acetaminofén por vía oral e intravenosa. Por tanto, se recomienda asegurarse que la cantidad total de acetaminofén de cualquier fuente no exceda la dosis máxima diaria de 4 gramos.

Se puede producir daño hepático en adultos que han tomado 7,5-10 g o más de acetaminofén. Se cree que cantidades excesivas de un metabolito tóxico de acetaminofén (normalmente detoxificado correctamente con glutatión cuando se toman dosis normales de acetaminofén), se unen de forma irreversible al tejido hepático produciendo su lesión.

Tratamiento de emergencia:

- Trasladar inmediatamente a una unidad especializada.
- Mantener las funciones respiratoria y circulatoria.
- Antes de iniciar el tratamiento, se debe tomar una muestra de sangre lo antes posible tras la sobredosis, para medir la concentración plasmática de acetaminofén y tramadol, y para realizar pruebas de función hepática.
- Realizar pruebas hepáticas al comienzo (de la sobredosis) y repetirse cada 24 horas. Normalmente se observa un aumento de las enzimas hepáticas (GOT, GPT), que se normaliza al cabo de una o dos semanas.
- Vaciar el estómago causando el vómito (cuando el paciente está consciente) mediante irritación o lavado gástrico.
- Deben establecerse medidas de soporte tales como mantener la vía aérea permeable y la función cardiovascular; se debe utilizar naloxona para revertir la depresión respiratoria; los ataques pueden controlarse con Diazepam.
- Tramadol se elimina mínimamente en el suero por hemodiálisis o hemofiltración. Por lo tanto, no es adecuado el tratamiento único por hemodiálisis o hemofiltración en caso de intoxicación aguda con Tramadol + Acetaminofén.

El tratamiento inmediato es primordial para tratar las sobredosis por acetaminofén. Aún en ausencia de síntomas tempranos significativos, los pacientes deben ser enviados al hospital con urgencia para que reciban atención médica inmediata, y cualquier adulto o adolescente que haya ingerido aproximadamente 7,5 g o más de acetaminofén en las 4 horas anteriores, o cualquier niño que haya ingerido 150 mg/kg de acetaminofén en las 4 horas anteriores, deben ser sometidos a un lavado gástrico.

Las concentraciones de acetaminofén en sangre deben ser medidas a partir de las 4 horas tras la sobredosificación, con el fin de evaluar el riesgo de desarrollo de daño hepático (a través de un nomograma de sobredosificación por acetaminofén). Independientemente de los factores de riesgo

PI: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PI_L
Clean: VV-LBL-0191325
Annotated: VV-LBL-0189095

PIL ASOCIADO: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PIL_L
Clean: VV-LBL-0191326
Annotated: VV-LBL-0189096



INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR (IP)

de la hepatotoxicidad (ayuno, consumo excesivo del alcohol regularmente y el uso de fármacos que inducen el citocromo CYP450 2E1), todos los pacientes con un nivel de acetaminofén en plasma establecido en o por encima de una línea que une los puntos de tratamiento de 100 mg/L a las 4 horas y 15 mg/L en 15 horas después de la ingestión deben recibir acetilcisteína.

Puede ser necesaria la administración de metionina oral o N-acetilcisteína (NAC) intravenosa ya que pueden tener un efecto beneficioso hasta 48 horas después de la sobredosis. La administración de NAC intravenosa es mucho más beneficiosa si se inicia en las 8 horas tras la ingestión de la sobredosis. La dosis inicial de NAC debe administrarse en perfusión durante 60 minutos para reducir al mínimo el riesgo de reacciones adversas comunes relacionadas con la dosis. Sin embargo, NAC debe administrarse también, si el tiempo es mayor de 8 horas tras la sobredosificación, y continuar hasta completar la terapia. Cuando se sospecha de sobredosis masiva, el tratamiento con NAC se debe iniciar inmediatamente. Debe disponerse de medidas de soporte adicionales.

El antídoto para el acetaminofén, NAC, debe ser administrado oralmente o por vía intravenosa lo antes posible, independientemente de la cantidad de acetaminofén ingerida. Se recomienda administrarlo dentro de las 8 horas posteriores a la sobredosis ya que después de este tiempo la eficacia cae sustancialmente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: tramadol, combinaciones

Código ATC: N02AX52

Tramadol es un analgésico opioide que actúa sobre el sistema nervioso central. Tramadol es un agonista puro no selectivo de los receptores opioides μ , δ y κ , y con una mayor afinidad por los receptores μ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y el aumento de la liberación de serotonina.

Tramadol produce un efecto antitusígeno. A diferencia de la morfina, en un amplio rango de dosis analgésicas de tramadol no se produce un efecto depresor respiratorio. Del mismo modo, la motilidad gastrointestinal no se modifica. Los efectos cardiovasculares son en general leves. Se considera que la potencia de tramadol es de un décimo a un sexto la de la morfina.

El mecanismo preciso de las propiedades analgésicas del acetaminofén se desconoce y puede implicar efectos centrales y periféricos. Tramadol + Acetaminofén se posiciona como un analgésico de Clase II en la escala analgésica de la OMS y debe ser utilizado, por los médicos, de acuerdo a esto.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tramadol se administra en forma racémica y las formas [-] y [+] de tramadol y su metabolito M1 se

PI: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PI_L
Clean: VV-LBL-0191325
Annotated: VV-LBL-0189095

PIL ASOCIADO: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PIL_L
Clean: VV-LBL-0191326
Annotated: VV-LBL-0189096



INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR (IP)

detectan en la sangre. Aunque se absorbe rápidamente tras su administración, su absorción es más lenta (y la semivida más larga) que la del acetaminofén.

Tras una administración oral única de una tableta de tramadol/acetaminofén (37,5 mg/325 mg), se alcanzan concentraciones máximas plasmáticas de 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y 4,2 µg/ml (acetaminofén) al cabo de 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y 0,9 h (acetaminofén) respectivamente. Las semividas de eliminación $t_{1/2}$ medias son de 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y 2,5 h (acetaminofén).

Durante los estudios farmacocinéticos, tras la administración oral única y repetida de Tramadol + Acetaminofén, no se observaron cambios significativos clínicos en los parámetros cinéticos de ninguno de los dos principios activos en comparación con los parámetros de los principios activos cuando éstos se usan solos.

Absorción

El tramadol racémico es absorbido con rapidez y casi completamente tras la administración oral. La biodisponibilidad absoluta media de una dosis única de 100 mg es de aproximadamente el 75%. Tras la administración repetida, la biodisponibilidad aumenta y alcanza aproximadamente el 90%.

Tras la administración de Tramadol + Acetaminofén, la absorción oral de acetaminofén es rápida y casi completa y tiene lugar fundamentalmente en el intestino delgado. Las concentraciones plasmáticas máximas de acetaminofén se alcanzan en una hora y no se ven modificadas por la administración concomitante de tramadol.

La administración oral de Tramadol + Acetaminofén con alimentos no tiene un efecto significativo sobre la concentración plasmática máxima o sobre la extensión de la absorción tanto de tramadol como de acetaminofén; por lo tanto, Tramadol + Acetaminofén puede administrarse con independencia de las comidas.

Distribución

Tramadol tiene una alta afinidad tisular ($V_{d,\beta}=203 \pm 40$ l). La unión a proteínas plasmáticas es de un 20%. Acetaminofén parece distribuirse ampliamente por casi todos los tejidos excepto en el tejido adiposo. Su volumen aparente de distribución es de aproximadamente 0,9 l/kg. Una porción relativamente pequeña (~ 20%) de acetaminofén se une a proteínas plasmáticas.

Metabolismo o Biotransformación

Tramadol se metaboliza extensamente tras la administración oral. Alrededor del 30% de la dosis se excreta intacta en la orina, mientras que el 60% se excreta en forma de metabolitos.

Tramadol se metaboliza a través de O-desmetilación (catalizada por el enzima CYP2D6) a metabolito M1, y a través de N-desmetilación (catalizado por CYP3A) al metabolito M2. M1 se metaboliza

PI: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PI_L
Clean: VV-LBL-0191325
Annotated: VV-LBL-0189095

PIL ASOCIADO: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PIL_L
Clean: VV-LBL-0191326
Annotated: VV-LBL-0189096



INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR (IP)

además por N-desmetilación y por conjugación con ácido glucurónico. La semivida de eliminación plasmática de M1 es 7 horas. El metabolito M1 tiene propiedades analgésicas y es más potente que el profármaco. Las concentraciones plasmáticas de M1 son varias veces inferiores a las del tramadol, y la contribución al efecto clínico no parece que cambie con dosificación múltiple.

Acetaminofén se metaboliza fundamentalmente en el hígado a través de dos vías hepáticas fundamentales: la glucuronización y la sulfatación. La última vía se puede ver saturada rápidamente a dosis superiores a las terapéuticas. Una pequeña fracción (inferior al 4%) se metaboliza por el citocromo P450 a un producto intermedio activo (N-acetil-benzoquinoneimina), que, en condiciones normales de uso, se detoxifica rápidamente por el glutatión reducido y se excreta en la orina tras la conjugación con cisteína y ácido mercaptúrico. Sin embargo, en caso de sobredosis masiva, la cantidad de este metabolito se ve aumentada.

Eliminación

Tramadol y sus metabolitos se eliminan principalmente por el riñón. La semivida de acetaminofén es de aproximadamente 2 a 3 horas en adultos. Es más corta en los niños y ligeramente más prolongada en el recién nacido y en pacientes cirróticos. Acetaminofén se elimina principalmente mediante formación dosis dependiente de derivados glucuronoconjugados y sulfoconjugados. Menos del 9% del acetaminofén se excreta inalterado en la orina. En caso de insuficiencia renal, se prolonga la semivida de ambos compuestos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se ha llevado a cabo ningún estudio preclínico con la combinación fija (tramadol y paracetamol) para evaluar sus efectos carcinogénicos o mutagénicos o sus efectos sobre la fertilidad.

No se ha observado ningún efecto teratogénico que pueda ser atribuido al medicamento en las proles de las ratas tratadas oralmente con la combinación tramadol/paracetamol.

La combinación tramadol/paracetamol ha demostrado ser embriotóxica y fetotóxica en la rata en dosis tóxicas para la madre (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), es decir, 8,3 veces la dosis terapéutica máxima en el hombre. No se ha observado efecto teratogénico alguno con esta dosis. La toxicidad para el embrión y el feto se manifiesta por una disminución del peso fetal y un aumento de costillas supernumerarias. Dosis más bajas, causantes de efectos menos intensos de toxicidad materna (10/87 y 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol), no produjeron efectos tóxicos ni el embrión ni en el feto.

Los resultados de las pruebas estándar de mutagenicidad no revelaron un riesgo genotóxico potencial asociado al uso de tramadol en el hombre.

Los resultados de las pruebas de carcinogenicidad no sugieren que tramadol suponga un riesgo

PI: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PI_L
Clean: VV-LBL-0191325
Annotated: VV-LBL-0189095

PIL ASOCIADO: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PIL_L
Clean: VV-LBL-0191326
Annotated: VV-LBL-0189096



INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR (IP)

potencial para el hombre.

Estudios en animales con tramadol revelaron, a dosis muy altas, efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal, asociada con toxicidad materna. No se vio afectado el funcionamiento, ni el desarrollo de la capacidad reproductiva de la descendencia. Tramadol atraviesa la placenta. La fertilidad de los machos y hembras no se vio afectada.

Numerosas investigaciones mostraron que no existe evidencia de riesgo relevante de genotoxicidad de paracetamol a dosis terapéuticas (es decir, no-tóxica).

Estudios a largo plazo en ratas y ratones no revelaron ninguna evidencia de efectos de origen tumoral relevantes a dosis no hepatotóxicas de paracetamol.

Estudios en animales y numerosas experiencias en humanos no evidenciaron, hasta la fecha, toxicidad reproductiva.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, Povidona, talco, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, óxido férrico monohidrato, óxido de hierro rojo, alcohol etílico*, agua purificada*.

*Se evapora durante el proceso de fabricación.

6.2. Incompatibilidades

No se han reportado.

6.3. Periodo de validez

No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Consérvese a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la humedad y la luz.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tramadol 37.5 mg + Acetaminofén 325 mg se presenta en caja por 10, 20, 100, 200, 300, 600 y 900 tabletas recubiertas en blíster de aluminio PVC/PVDC dúplex.

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

PI: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PI_L
Clean: VV-LBL-0191325
Annotated: VV-LBL-0189095

PIL ASOCIADO: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PIL_L
Clean: VV-LBL-0191326
Annotated: VV-LBL-0189096



INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR (IP)

6.6. Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local (o se procederá a su devolución a la farmacia).

7. FABRICANTE

Fareva Villa Rica S.A.S., Parque Industrial Caucalesa, Kilómetro 43 Vía Panamericana Cali – Santander de Quilichao, Villa Rica, Cauca, Colombia.

8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genfar S.A., con domicilio en Bogotá, Colombia.

9. REVISIÓN LOCAL:

Agosto 2020

10. REFERENCIAS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.

Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos INVIMA, Acta 01 enero de 2015.

SANOFI, Paracetamol Company Core Safety Information, versión 1, 05 de noviembre de 2015.

Ministerio de Salud de Panamá, Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Nota informativa No. 0786/CNFV/DNFD, 11 de julio de 2014.

Ministerio de Salud de Panamá, Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Centro Nacional de Farmacovigilancia. Circular No. 073-13/CNFV/DFV/DNFC, 26 de agosto de 2013.

Sanofi. Tramadol All formulations. Company Core Safety Information. Version 05 Date: 14-09-2017

Comisión Revisora Sala Especializada De Medicamentos Invima. Acta No. 26 de 2018 N. 3.1.13.08

Comisión Revisora Sala Especializada De Medicamentos Invima. Acta No. 27 de 2019 N. 3.4.11.

PI: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PI_L
Clean: VV-LBL-0191325
Annotated: VV-LBL-0189095

PIL ASOCIADO: CO_Acetaminofen_325mg_Tramadol_37.5mg_tab_PIL_L
Clean: VV-LBL-0191326
Annotated: VV-LBL-0189096